

ANNÉE 1962

THÈSE

1328

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michèle CAUSTIER

Née le 21 Mars 1932, à Châteauroux (Indre)

Présentée et soutenue publiquement le 17 décembre 1962

De l'influence des drogues psychotropes sur l'innervation réciproque

•

A propos d'une étude portant sur les myopathies

Président : M. DELAY, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michèle CAUSTIER

Née le 21 Mars 1932, à Châteauroux (Indre)

Présentée et soutenue publiquement le 17 décembre 1962

De l'influence des drogues psychotropes sur l'innervation réciproque

•

A propos d'une étude portant sur les myopathies

Président : M. DELAY, Professeur

I M P R I M E R I E

R. FOULON & C^o

29, RUE DEPARCIEUX, 29

PARIS — 1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN : Léon BINET. *Membre de l'Institut*

1^{er} ASSESSEUR : Gaston CORDIER — 2^e ASSESSEUR : Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.), SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Educat. phys. et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.), BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.), DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.), POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pathologie chirurgicale	
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales :	
<i>Beaujon</i> : LORTAT-JACOB (J.-L.) — <i>Cochin</i> : LÉGER (L.), ABOULKER (P.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : PATEL (J.) — <i>Pitié</i> : CORDIER (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : GOSSET (J.) —	
<i>Salpêtrière</i> : SICARD (A.) — <i>Tenon</i> : OLIVIER (Cl.).	
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopéd. et traumat. (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..	GAUDART D'ALLAINES (F. DE)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec) ..	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) ..	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilit. (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales :	
<i>Boucicaud</i> : MILLIEZ (P.) — <i>Broussais</i> : LENÈGRE (J.) — <i>Cochin</i> : JUSTIN-BESANÇON (L.), BROUET (G.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : BARIÉTY (M.) — <i>Lariboisière</i> : SÈZE (S. DE) —	
<i>Pitié</i> : DREYFUS (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : KOURILSKY (R.).	
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ..	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. DE)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales :	
<i>Baudelocque</i> : LACOMME (M.) — <i>Foch</i> (Suresnes) :	MERGER (R.).
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) ..	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) ..	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Médecine	BOUR (H.), LHERMITTE (F.), PEQUIGNOT (H.)
------------------	--

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Anatomie :

MM. CABROL (C.); COUINAUD (C.);
GILLOT (C.); OLIVIER (G.), *pr. s. ch.*

Anatomie pathologique :

Mlle GAUTHIER-VILLARS (P.), *pr. s. ch.*; MM. ABELANET (R.); CHOMETTE (G.); GOUYGOU (Ch.), *m. conf.*; NEZELOFF (Ch.); ORCEL (L.); PAILLAS (J.).

Anesthésiologie :

MM. KERN (E.); VOURC'H (G.).

Bactériologie :

MM. BARBIER (P.), *pr. s. ch.*; CHRISTOL (D.); LE MINOR (L.); TOURNIER (P.).

Biochimie médicale :

MM. BAULIEU (Et.), *m. conf.*; BOURILLON (R.); CARTIER (P.); DREYFUS (J.-Cl.); GONNARD (P.); KRUH (J.); JEROME (H.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. PLAS (F.).

Carcinologie :

MM. BOIRON (M.); DENOIX (P.); MATHÉ (G.); SELIGMANN (M.).

Dermato-Syphiligraphie :

MM. CIVATTE (J.); DUPERRAT (B.).

Electro-Radiologie :

M. LEDOUX-LEBARD (G.).

Hématologie :

MM. BESSIS (M.); BILSKI-PASQUIER (G.); DAUSSET (J.); DUHAMEL (G.).

Histologie :

MM. COUJARD (R.), *pr. s. ch.*; MAROIS (M.); RACADOT (J.).

Hydrologie :

MM. BESANÇON (F.); CORNET (A.).

Hygiène :

MM. BOYER (J.), *pr. s. ch.*; BLANCHER (G.); Mme CORRE-HURST (L.); SAPIN-JALOUSTRE (H.).

Maladies infectieuses :

MM. BASTIN (R.), *pr. s. ch.*; DUPONT (V.).

Médecine légale :

MM. FOURNIER (E.); GUENIOT (M.); HADENGUE (A.).

Médecine du travail : M. ALBAHARY (C.).

Neuro-chirurgie : M. PERTUISET (B.).

Neurologie : M. LAPRESLE (J.).

Obstétrique :

MM. GRANJON (A.); HERVET (E.); LE LORIER (G.); LEVY (J.); MORIN (P.); MUSSET (R.); ROBEY (M.); SENEZE (J.); SUREAU (C.); THOYER-ROZAT (J.).

Ophthalmologie :

MM. BRÉGEAT (P.); DUBOIS (A.); SARAUX (H.).

Orthopédie :

MM. JUDET (R.); MEARY (R.); POSTEL (M.); RAMADIER (J.).

Oto-rhino-Laryngologie :

MM. DEBAIN (J.); PIALOUX (P.).

Parasitologie :

MM. GOLVAN (Y.); LAPIERRE (J.).

Pathologie chirurgicale :

MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.); CERBONNET (G.); CHATELIN (C.-L.); DUBOST (Ch.); DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU (F.); GARBAY (M.); GARNIER (H.); GAUDART-D'ALLAINES (Cl. de); GERMAIN (A.); LATASTE (J.); LOYGUE (J.); MERCADIER (M.); NATALI (J.); PELLERIN (D.); PERROTIN (J.); ROBERT (H.); THOMERET (G.).

Pathologie exotique : M. SCHNEIDER (J.).

Pathologie expérimentale :

MM. BENHAMOU (J.-P.); BERTHAUX (P.); BOVIN (P.); CROSNIER (J.); HARTMANN (L.); LEPEP (J.), *pr. s. ch.*; MAURICE (J.); MIKOL (Cl.); RICHTER (G.).

Pathologie médicale :

MM. AUSSANNAIRE (M.); BOLIVIER (J.); BOUVRAIN (Y.); BRICAIRE (H.); BRISSAUD (H.); BROCARD (H.); BUGE (A.); CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.); COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COURY (C.); ETIENNE (J.-P.); FREZAL (J.); FRITEL (D.); HENNEQUET (A.); HIMBERT (J.); HOUSSET (E.); LAROCHE (Cl.); LESOBRE (R.); LÉVÊQUE (B.); MACREZ (C.); MOREAU (L.); NICK (J.); ROYER (P.); TOURNEUR (R.); WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture :

MM. LAFOURCADE (J.); LEPERCQ (G.); MANDE (R.); MOZZICONACCI (P.); POLONOVSKI (C.); ROSSIER (A.); VIALATTE (J.).

Pharmacologie :

MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.).

Physiologie :

MM. BARRES (G.); DEJOURS (P.),
pr. s. ch.; DURAND (J.); GIRARD *m.*
conf.; HUGELIN (A.); SCHERRER (J.).

Physique médicale :

MM. CHANTEUR (J.); GOUGEROT (L.),
m. conf., *pr. s. ch.*; GREMY (F.), *m.*
conf.; MILHAUD (G.); PELLERIN (P.);
ROUCAYROL (J.-Cl.); TUBIANA (M.),
m. conf.

Pneumo-phthisiologie :

MM. KREIS (B.); MEYER (A.);
RENAULT (P.).

Psychiatrie : M. PICHOT (P.).

Psychiatrie infantile :

MM. DENIKER (P.); DUCHE (D.);
FLAVIGNY (H.).

Rhumatologie : M. DELBARRE (F.).

pr. s. ch.

Stomatologie :

MM. CERNEA (P.); Mme CHAPUT
(A.), *m. c. agr.*; M. GRELLET (M.).

Thérapeutique :

MM. CHASSAGNE (P.); MARCHE (J.).

Urologie :

MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.);
QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).

Clinique chirurgicale : VERNE (J.-M.).

Clinique médicale :

MM. PERRAULT (M.); RAMBERT (P.);
THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale :

MM. GRASSET (J.); MAYER (M.).

Clinique ophtalmologique :

MM. DESVIGNES (P.); OFFRET (G.).

Clinique pédiatrique et puériculture :

M. LAPLANE (R.).

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	M. HAUDUROY (P.), <i>prof. sans chaire</i>
Pathologie chirurgicale	M. RUDLER (J.), <i>prof. sans chaire</i>

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaire	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

EUGÈNE CAUSTIER

Professeur Agrégé d'Histoire Naturelle

Lauréat de l'Institut de France

A MES PARENTS

*Que cette thèse soit à leurs yeux le
témoignage de ma profonde affection et
de ma reconnaissance.*

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN DELAY

Membre de l'Institut de France

Membre de l'Académie Nationale de Médecine

Professeur de Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale
à la Faculté de Médecine de Paris

Directeur de l'Institut de Psychologie

Médecin des Hôpitaux de Paris

Commandeur de la Légion d'Honneur

Docteur es-Lettres

*L'année passée dans son Service orienta ,
notre vocation psychiatrique.*

*Il nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.*

*Qu'il veuille bien trouver ici, l'expression
de notre respectueuse gratitude.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. PICHOT

Professeur Agrégé de Neuro-Psychiatrie

*A qui vont nos remerciements pour la
bienveillance qu'il nous a témoignée pen-
dant notre présence à la Clinique de la
Faculté de Médecine.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. DENIKER

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux Psychiatriques

Il a été le témoin de nos débuts.

*Qu'il nous permette de lui dire ici, toute
notre reconnaissance pour sa bienveillance
à notre égard.*

*Nous gardons le souvenir fidèle et recon-
naissant de son enseignement.*

A NOS MAÎTRES
DES HOPITAUX PSYCHIATRIQUES
DE LA SEINE

MONSIEUR LE DOCTEUR CARRÈRE

MADAME LE DOCTEUR BOITTELLE-LENTULO

MONSIEUR LE DOCTEUR LEROY

MONSIEUR LE DOCTEUR JOYEUX

MONSIEUR LE DOCTEUR BORENSTEIN

MADAME LE DOCTEUR JOYEUX-QUERCY

MONSIEUR LE DOCTEUR BELEY

A NOS MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

INTRODUCTION

Le problème des myopathies reste toujours très complexe. Il pose des difficultés considérables, tant sur le plan des recherches biologiques et biochimiques destinées à mettre au point des méthodes permettant une meilleure analyse des facteurs pathologiques survenant au niveau du muscle, que sur le plan des thérapeutiques pouvant, dans une certaine mesure, freiner ou bloquer l'évolution de cette maladie toujours redoutable.

C'est en partant de la notion d'un déséquilibre musculaire répondant à des anomalies des groupes musculaires agonistes/antagonistes et noté d'une façon presque constante chez les myopathes, que nous avons envisagé l'action des drogues psychotropes chez de tels malades, dans le but de voir les effets plus particuliers sur l'innervation réciproque, et d'une façon plus indirecte sur le système gamma.

Avant d'aborder l'étude réalisée chez des myopathes vivant en permanence au Centre des Jeunes Garçons Infirmes de Saint-Jean-de-Dieu, nous croyons devoir rappeler quelques notions neuro-physiologiques.

CHAPITRE I

NOTIONS CONCERNANT L'INNERVATION RECIPROQUE : LE SYSTEME GAMMA

Nous envisagerons d'une façon très schématique l'étude des problèmes neuro-physiologiques posés par le tonus musculaire, nous bornant à rappeler le problème de l'innervation réciproque.

Les bases neuro-physiologiques peuvent être analysées à deux niveaux : au niveau même du système neuro-musculaire et au niveau central.

Nous en déduirons des conceptions générales, à titre d'hypothèse pour l'instant.

I. — ÉCHELON NEURO-MUSCULAIRE

La contraction musculaire n'est pas un phénomène simple. Déjà difficile à comprendre au niveau d'une unité musculaire, elle est infiniment plus complexe dès que l'on fait intervenir le couple musculaire « agoniste-antagoniste ». Or, ce couple présente une grande importance, car c'est lui qui va régler l'attitude, le mouvement, l'expression gestuelle.

A) NOTION GENERALE

Une notion générale se dégage de l'analyse des travaux neuro-physiologiques récents :

Tout mécanisme d'inhibition ou de freinage demande plus de moyens, et entraîne un temps de latence plus grand qu'un mécanisme d'excitation. Tout se passe en effet comme si une réponse d'excitation mettait en jeu un peu moins de synapses qu'une réponse d'inhibition, qui sollicite un nombre plus ou moins grand de systèmes synaptiques.

B) LES MECANISMES NEURO-PHYSIOLOGIQUES

1) Nous n'insisterons pas sur la cellule de Renshaw qui, à partir d'une conduction antidromique branchée sur le neurone moteur, apporte un frein à l'activité de ce dernier, avec hyperpolarisation totale pendant 60 m/sec, puis partielle de 60 à 120 m/sec. Ainsi, le motoneurone ne peut agir en principe qu'à une fréquence moyenne de 10 cycles par seconde.

2) L'activité neuro-musculaire est dominée par les systèmes alpha et gamma, ce dernier donnant justement lieu à l'application en clinique humaine du réflexe myotatique.

3) *Le système neuro-musculaire considéré isolément* : il existe au niveau du muscle des fuseaux neuro-musculaires découverts par KUHNE, dès 1863, et considérés par SHERRINGTON, en 1894, comme de véritables organes sensitivo-moteurs. Ce sont eux qui règlent la tension musculaire, la coordonnent ou la bloquent en cas de surcharge. Ces fuseaux sont placés en parallèle avec les fibres musculaires. Ils sont sensibles à l'étirement du muscle (réflexe ostéo-tendineux par exemple).

a) L'étirement du fuseau neuro-musculaire et, par suite, celui de la terminaison annulo-spiralée, d'où partent les fibres sensitives de gros calibre *Ia*, provoque dans celles-ci une augmentation d'influx centripète. Ces fibres s'articulent monosynaptiquement avec le motoneurone alpha de la corne antérieure. Donc, le renforcement de l'activité de ces fibres va provoquer une augmentation de la décharge du motoneurone alpha. L'activité gamma est toujours présente car les fuseaux ne sont jamais silencieux ; les décharges arrivent de façon continue au niveau du motoneurone alpha, le maintenant dans un état de facilitation permanente, permettant ainsi une économie énergétique.

b) Il existe ainsi deux routes sensitivo-motrices :

- la route alpha qui dépend avant tout du cervelet. En effet, les fibres *Ia* se retrouvent dans le faisceau cérébelleux direct de Fleschsig ;
- la route gamma qui agit en permanence. Elle est sous la dépendance du système réticulaire bulbo-mésencéphalique, et plus spécialement du système réticulaire activateur ascendant, du système réticulaire facilitateur et du système réticulaire inhibiteur descendant.

Ceci est schématique. C'est ainsi que l'on peut obtenir, par stimulation répétitive du cervelet, des phénomènes d'inhibition par l'in-

termédiaire de la boucle gamma aussi importants que ceux obtenus directement par stimulation réticulaire.

Sur le plan plus général, il semble que toute zone du système nerveux à partir de laquelle un mouvement peut être facilité ou inhibé, est aussi capable de provoquer ou d'inhiber l'activité gamma. Mais, fait capital, le système gamma a le seuil le plus bas, pourvu que la stimulation soit itérative.

c) Il semble donc que l'étude comparée des réponses à la stimulation électrique des voies afférentes du réflexe myotatique, et à la stimulation mécanique des récepteurs spiralés du fuseau neuro-musculaire, constitue une épreuve différentielle qui permet d'individualiser les actions qui s'exercent au niveau des récepteurs fusoriaux par rapport à celles qui influencent directement l'excitabilité du motoneurone alpha.

On voit ainsi apparaître le rôle plus ou moins grand de ce système gamma dans les possibilités d'entretien tonique. Ainsi est née, avec les travaux de PAILLARD, l'étude en clinique humaine d'une méthode de mesure de l'état tonique d'un système musculaire, de son contrôle médullaire et finalement de son contrôle réticulaire.

d) *Le couple neuro-musculaire « agoniste-antagoniste »*. Il existe cependant au niveau médullaire des mécanismes immédiats de protection contre une tension musculaire excessive, grâce aux fibres *Ib* partant du corpuscule musculo-tendineux de Golgi (1880). Ces fibres, enregistreuses de tension lorsque celle-ci est excessive, inhibent les motoneurones du muscle excité et facilitent les motoneurones antagonistes et de flexion (travaux de MATHEWS, 1935 ; de KUFFLER et HUNT, 1950). Ce système golgien *Ib* semble emprunter le faisceau cérébelleux de Gowers, et se trouve donc contrôlé par le cervelet. Il pourrait être considéré comme un système compétitif du système gamma.

II. — AU NIVEAU DES CENTRES CÉRÉBRAUX

Dans la complexité croissante des mécanismes qui président à la contraction musculaire, on s'aperçoit qu'il existe des phénomènes complexes :

1) *INFLUENCE DU CERVELET sur l'ensemble des fibres musculaires toniques, réglant l'harmonie des muscles agonistes et antagonistes :*

- fibres *1a* favorisant la contraction des fibres toniques ;
 - fibres *1b* bloquant la contraction des fibres toniques ;
- et provoquant celles des fibres antagonistes et de flexion.

2) INFLUENCE PERMANENTE DU SYSTÈME RÉTICULAIRE SUR LE SYSTÈME GAMMA des fibres toniques, permettant avec économie énergétique, un entretien tonique de fond, mais dépendant alors des facteurs multiples agissant sur ce système réticulaire.

Quelques hypothèses peuvent être suggérées :

Le système réticulaire activateur ascendant, recevant des messages du milieu interne et du milieu externe, place l'individu en état d'alerte. Par une réponse du système réticulaire facilitateur descendant, il s'ensuit une augmentation contractile des muscles toniques.

Mais l'analyse de la situation, grâce à une action thalamo-corticale, peut supprimer cet état d'alerte. C'est alors l'intervention d'un système réticulaire inhibiteur descendant dont les connections médullaires sont mal connues. Quoi qu'il en soit, il entraîne une baisse du tonus neuro-musculaire et une diminution d'activité du système gamma.

3) Sans doute avons-nous, par certains points, soulevé des hypothèses non encore vérifiées. Mais celles-ci permettent de comprendre l'intérêt de l'étude du réflexe monosynaptique en clinique, neuro-psychiatrique. Car si l'on considère que le malade mental a une perturbation de ses systèmes d'alerte et de réponse, on peut penser qu'au bout du circuit neuronique, il y a atteinte fonctionnelle de son système gamma : excès ou insuffisance selon le cas ; modifications plus ou moins grandes sous l'influence des phases évolutives de la maladie, répercussions heureuses ou malheureuses des drogues psychotropes.

Cependant l'étude du réflexe myotatique se heurte en clinique à de grandes difficultés pratiques : matériel complexe difficile à utiliser, temps d'étude extrêmement long, analyse difficile des résultats.

Ayant remarqué que, dans la myopathie, il y avait un déséquilibre agoniste-antagoniste, faisant donc intervenir à partir du système musculaire des anomalies fonctionnelles au niveau des fuseaux neuro-musculaires, nous avons pensé qu'une étude facilement réalisable en enregistrant un couple musculaire agoniste-antagoniste donné, pouvait nous donner une idée sur le mode d'action des drogues psychotropes sur le système gamma. En effet, un déséquilibre agoniste-antagoniste a une interférence certaine sur l'activité de ce système gamma.

CHAPITRE II

RAISON DU CHOIX DES MYOPATHIES POUR L'ETUDE DE CE SYSTEME

Deux raisons nous ont guidé dans cette étude de l'influence des drogues psychotropes chez ces malades :

La première avait pour but d'espérer découvrir dans le vaste éventail des drogues psychotropes, l'une d'entre elles, capable d'agir sur la maladie myopathique. Cette orientation de recherche à partir de ces substances se justifiait aussi par le désir d'agir efficacement sur l'état psycho-affectif de ces sujets retranchés du monde normal et repliés dans un univers où domine la crainte de l'avenir, voire hélas la certitude d'une échéance fatale à court terme. En ce sens pouvions-nous espérer, avec l'apport quotidien d'une psychothérapie adaptée, améliorer le dynamisme vital et surtout psychique de ces malades.

La seconde raison se proposait de voir si les drogues psychotropes avaient une action particulière sur l'innervation réciproque des muscles agoniste-antagoniste. En effet, la myopathie a une caractéristique fondamentale — surtout dans les cas de maladie de Duchenne de Boulogne — à savoir un déséquilibre maximum de l'innervation réciproque. C'était aborder par le point le plus périphérique l'influence des drogues psychotropes sur certaines structures du système nerveux central. Certes, il s'agit d'une exploration grossière et, dans le cadre présent de ce travail, limitée à des malades très particuliers. Mais nous croyons qu'elle peut être rapprochée, dans le domaine de la pathologie mentale, de tous les cas où, à côté de la maladie elle-même, s'intègrent des phénomènes neuromoteurs (catatonie ou syndrome neuroleptique par exemple).

I. — LA JONCTION MUSCULAIRE EN MATIÈRE DE MYOPATHIE

Il nous paraît intéressant dès l'abord de cette étude de préciser les connaissances récentes concernant la jonction neuro-musculaire en matière de myopathie.

On peut, en effet, être étonné de mettre en évidence le rôle possible du système nerveux dans une affection considérée jusqu'ici comme une affection purement musculaire.

Pourtant des recherches diverses ont été entreprises et ont révélé qu'il y avait sans doute une atteinte prédominante du muscle, mais qu'il y avait aussi une possibilité d'atteinte de la synapse au niveau de la plaque motrice.

A cet effet, nous rappellerons le très important rapport de MM. FARDEAU et COERS sur l'étude de l'innervation motrice terminale en pathologie humaine. Dans le cadre de ce travail, nous remarquons que les dystrophies musculaires progressives ont donné lieu à des recherches particulièrement originales.

En effet, de l'étude de ces affections dystrophiques, les auteurs retiennent :

- d'une part, une augmentation de la largeur de la zone d'innervation terminale, une dispersion considérable des dimensions des plaques motrices ;
- d'autre part, une disposition souvent anormale de ces plaques motrices, et une intensité anormale de la colorabilité de ces plaques.

« Ces différentes anomalies des plaques motrices ne sont, pour les auteurs, que la traduction du remaniement du dispositif d'innervation terminale. Ce remaniement peut être mis en évidence par la coloration au bleu de méthylène et par imprégnation argentique...

« ... L'existence et l'importance de ces modifications de l'arborisation nerveuse terminale dans les myopathies sont *a priori* surprenantes. Elles ne remettent pas en cause la nature primitivement musculaire de ces affections.

« Tous les documents anatomiques concordent en effet pour affirmer l'intégrité des neurones de la corne antérieure et du nerf périphérique. Aussi doit-on les interpréter comme des modifications secondaires de la dégénérescence du tissu musculaire. »

II. — RAPPEL DES THÈSES PRÉCÉDENTES CONCERNANT LE PROBLÈME DES MYOPATHIES ET PARTICULIEREMENT CELUI DE L'ANOMALIE DE L'INNERVATION RECIPROQUE

Des recherches précédentes concernant cette maladie musculaire avaient porté sur l'étude de deux facteurs importants.

D'une part, l'étude de l'influence de l'Uridine-5-triphosphate sur le métabolisme musculaire et, d'autre part, l'étude du couple musculaire agoniste-antagoniste.

1) L'étude de l'influence de l'Uridine-5-triphosphate sur le métabolisme propre du muscle et sur les performances musculaires enregistrées par électromyographie globale, fut un travail résumé dans la thèse de MAZINGANT (Paris, 1960). Cette étude, portant sur des malades suivis régulièrement depuis plusieurs mois, avait pour but la recherche d'une thérapeutique de diverses atrophies musculaires. L'analyse des résultats pouvait être envisagée selon plusieurs catégories de malades :

a) Les malades atteints de myopathie avaient tous bénéficié de ce traitement à l'Uridine-5-triphosphate. Mais les résultats restaient cependant fonction de la gravité et de l'extension des atteintes musculaires, ainsi que de l'évolution plus ou moins longue de l'affection.

b) Les malades atteints de myotonie (type maladie de Steinert ou de Thomsen) avaient été également améliorés par l'Uridine-5-triphosphate, sans qu'il y ait cependant d'influence directe sur le facteur myotonique.

2) Un travail plus particulier, portant sur l'anomalie de l'innervation réciproque, et précisément sur l'étude du couple musculaire agoniste-antagoniste a été rapporté dans la thèse de BISSIÈRE (Lyon, 1961).

Ce travail répondait à l'étude de 64 cas de myopathie suivis régulièrement depuis cinq à vingt-huit mois.

La base du traitement de ces malades avait été l'Uridine-5-triphosphate (U.T.P.) agissant semble-t-il comme coenzyme. Intervenant d'une façon capitale dans le métabolisme des hydrates de carbone, cette substance conduit, par la voie uronique et par la voie des pentoses-phosphates, à la synthèse des glyco-protéines et des mucopolysaccharides.

Sans doute les auteurs pensaient-ils que l'U.T.P. ne représente pas une thérapeutique spécifique des dystrophies musculaires progressives, mais les résultats avaient paru suffisamment encourageants, les malades se répartissaient en deux groupes : d'une part, 29 enfants hospitalisés et contrôlés par des méthodes biologiques et électrologiques ; d'autre part, un groupe de 25 malades, adultes et enfants, suivis tous les deux mois et contrôlés par une méthode électromyographique globale.

— Les études biologiques avaient porté sur les variations des courbes d'hyperglycémie provoquée, sur le taux de l'aldolase, des transaminases et des déshydrogénases du sang, sur l'élimination urinaire de la créatine. Les résultats, d'interprétation très difficile sans un recul de temps suffisant, avaient permis de penser que le dosage de l'aldolase restait la méthode de contrôle la plus intéressante.

— L'étude électromyographique porta sur trois facteurs analysés sur les tracés : la fréquence, l'amplitude et le temps d'épuisement. C'est en analysant simultanément le tracé d'un agoniste et celui de son antagoniste (appareillage à double piste — groupe musculaire le plus fréquemment étudié : biceps, triceps brachiaux) que l'on s'est aperçu qu'il existait une altération importante.

En effet, chez le myopathe, lorsqu'il y a contraction du biceps brachial, on note qu'il y a non seulement une activité au niveau de ce biceps, mais également une activité au niveau du triceps. De plus, lorsque cette contraction est poussée jusqu'à épuisement, on s'aperçoit que lors du passage du bras en extension, et lors d'une extension forcée, il existe certes une activité tricipitale importante, mais surtout une activité bicipitale considérable plus importante parfois que celle recueillie lors de la flexion du bras.

Ces faits pouvaient orienter vers l'hypothèse de troubles secondaires de l'innervation réciproque des muscles agoniste-antagoniste. Les auteurs ont été conduits à la recherche d'une substance capable d'agir sur ce déséquilibre. Leur choix s'était porté sur une butyrophénone pipérazinée * qui avait amélioré indéniablement ce déséquilibre agoniste-antagoniste.

PAILLARD et ses collaborateurs avaient montré que cette substance déprimait d'une façon très importante l'activité du système gamma. Or, en administrant ce produit aux myopathes, on s'aperçut que l'on diminuait le déséquilibre agoniste-antagoniste, c'est-à-dire

(*) Butyrophénone pypérazinée = 2028 MD.

que lorsqu'il y avait une contraction bicipitale, l'activité du triceps était réduite, et qu'inversement lors de l'extension, l'activité du biceps était également réduite.

On s'aperçut enfin que les temps d'épuisement de la contraction musculaire lors d'une flexion par exemple, étaient nettement augmentés.

Ainsi donc, les auteurs pouvaient considérer qu'ils avaient obtenu une méthode d'approche intéressante permettant par des moyens plus simples que la méthode d'étude du réflexe myotatique, de contrôler l'activité musculaire des myopathes et en même temps d'agir par des drogues pharmacologiques nouvelles, habituellement employées en thérapeutique psychiatrique, qui pouvaient dans le cas aussi particulier que la myopathie apporter des résultats suffisamment importants.

C'est à partir de ces données que nous avons voulu rechercher d'autres substances capables d'agir sur ce déséquilibre de l'innervation réciproque. Ceci, nous l'avons vu, dans un double but : d'une part, agir directement sur le facteur myopathique et, peut-être, avoir la chance de découvrir une thérapeutique capable d'améliorer la maladie et, d'autre part, envisager la possibilité d'une étude plus approfondie des drogues psychotropes à travers cet enregistrement de la contraction musculaire d'un couple agoniste-antagoniste, enregistrement pouvant nous donner un reflet des variations possibles de l'activité du système gamma. C'est dans ces conditions qu'un certain nombre de substances ont été étudiées sur un groupe d'enfants donné et ce sont ces faits que nous nous proposons de rapporter.

CHAPITRE III

MATERIEL D'ETUDE

— I —

Notre étude a porté sur un groupe d'enfants vivant en permanence au Centre Hospitalier des Jeunes Infirmes de Saint-Jean-de-Dieu. Ces enfants, tous du sexe masculin, sont suivis d'une façon très régulière pendant toute l'année, si bien que les résultats que l'on peut recueillir présentent une valeur significative.

<i>Malades</i>	<i>Age</i>
Trem... Rémy	12 ans
Dor... Gérard	9 ans
Mor... Jean-René	13 ans
Char... Robert	14 ans
Ama... Daniel	14 ans
Goy... Patrick	14 ans
Dec... Michel	12 ans
Fou... René	15 ans
Fab... Bernard	12 ans
Cos... Ricardo	11 ans
Mat... Serge	11 ans

II. — RAPPEL GÉNÉRAL CONCERNANT LES DYSTROPHIES MUSCULAIRES PROGRESSIVES

Nous avons exclu de cette étude tous les cas où il s'agissait d'une myotonie, maladie de Steinert ou maladie de Thomsen.

Nous avons classé d'une façon simple les formes de dystrophies musculaires en accord d'ailleurs avec les travaux de différents auteurs (BECKMANN, WATSON et NATRAS).

Nous avons retenu pour classification :

- la forme pseudo-hypertrophique de Duchenne de Boulogne ;
- la forme facio-scapulo-humérale ;
- la forme des ceintures.

Nous précisons tout de suite que, dans le cadre de l'étude présente, nous nous sommes adressés exclusivement à des formes de Duchenne de Boulogne, formes qui sont d'ailleurs les plus graves.

Nous rappellerons encore quelques recherches antérieures sur le problème général thérapeutique des dystrophies musculaires progressives.

Sur le groupe de 64 malades déjà cité dans la thèse de BISSIÈRE, malades toujours suivis à l'heure actuelle et parmi lesquels ont été choisis les enfants de cette étude, le traitement utilisé est resté le suivant :

Uridine-5-triphosphate associée ou non à l'Adénine triphosphorique, associée selon les cas à la vitamine E à forte dose et à l'inositol-choline, selon la technique de Beckmann, et régime pauvre en sodium et enrichi en chlorure de potassium et de magnésium.

De plus, la plupart de ces malades prennent de la Centrophénosyne avec des résultats qui semblent intéressants, le Professeur BECKMANN nous ayant récemment confirmé ce point particulier de la thérapeutique des myopathies.

Dans l'ensemble des résultats, nous pouvons considérer que sur les 64 malades suivis à l'heure actuelle et avec un recul de temps qui n'est pas inférieur à vingt-deux mois et qui va pour certains cas jusqu'à quarante-deux mois, cette thérapeutique a été dans l'ensemble favorable, en ce sens que nous n'avons jamais noté, sous son influence, une aggravation brutale de la maladie. Celle-ci semble, au contraire, évoluer beaucoup plus doucement. Parallèlement, toutes les agressions qui surviennent au cours de la vie (traumatismes, maladies infectieuses, traumatismes psychiques) semblent être moins aggravantes pour la maladie.

Dans deux cas connus où les malades ont supprimé la thérapeutique spontanément parce qu'ils considéraient qu'il n'y avait pas d'amélioration, nous avons noté, en trois semaines, une évolution brutale. Il s'agissait en particulier de deux enfants de huit et neuf ans qui continuaient à marcher et qui, trois semaines après l'arrêt du traitement, sont passés de la station debout à la station assise irréversible.

Certes, dans les formes graves de la myopathie, la maladie continue malgré tout à évoluer, ce qui confirme que l'U.T.P. n'est pas une thérapeutique spécifique de la myopathie. Mais dans l'ensemble

des résultats jusqu'ici acquis, nous pouvons dire que dans 60 % des cas, ceux-ci nous paraissent indéniablement favorables.

Cependant nous avons considéré qu'il existait peut-être d'autres possibilités d'action. Ces possibilités d'action avaient déjà été envisagées dans la thèse de BISSIÈRE lorsque ce dernier avait abordé les problèmes de l'innervation réciproque et de l'étude des couples musculaires agoniste-antagoniste. En effet, pour la première fois, il était possible de mettre en évidence par une étude électromyographique simple un déséquilibre fondamental, survenant au cours de l'évolution de la myopathie, déséquilibre sur lequel il était souhaitable d'agir. Lors de ce travail, l'étude avait plus spécialement porté sur un produit spécialisé particulier, la fluoro-phényl-pipérazine-butyrophénone, que nous avons vue plus haut. C'est en considérant qu'il y avait peut-être d'autres drogues psychotropes capables d'agir sur les dystrophies musculaires progressives, que nous avons conduit cette présente étude.

III. — MÉTHODES UTILISÉES

Nous avons vu que le système gamma semble jouer un rôle important dans l'entretien du tonus musculaire de base. Les drogues psychotropes doivent pouvoir agir sur ce système par inhibition ou excitation, et intervenir ainsi sur l'état psychique en augmentant l'état d'alerte, de défense, d'anxiété, ou inversement en le diminuant. C'est l'étude du réflexe myotatique qui nous a permis d'apprécier l'influence des drogues psychotropes sur le système gamma.

A) ETUDE DU REFLEXE MYOTATIQUE

Avant d'utiliser les drogues psychotropes dans les myopathies, quelques études ont été faites chez des sujets normaux en s'attachant d'une façon plus particulière au réflexe myotatique.

Cette étude a été faite par le Docteur RIGAL, au Centre d'Electro-Neuro-Radiologie du Val-de-Grâce (Docteur DAMASIO).

— *L'appareillage* comprenait l'instrumentation classique permettant l'enregistrement des aspects électromyographiques des réponses réflexes obtenues après stimulation électrique du sciatique poplité interne au niveau du membre inférieur droit, et par stimulation mécanique du tendon d'Achille au niveau du membre inférieur gauche — réponses réflexes recueillies au niveau du triceps sural.

— *La méthode* est celle de PAILLARD. Elle consiste en l'enregistrement transcutané de l'activité électrique globale d'un muscle ou d'un groupement musculaire.

— *Les résultats* obtenus par le Docteur RIGAL concernent trois groupes de drogues psychotropes que nous avons nous-mêmes dans notre étude classées en trois catégories :

- psychoanaleptiques ;
- psycholeptiques ;
- thymoanaleptiques.

1) LES PSYCHOANALEPTIQUES

L'injection intraveineuse de 250 mg d'Heptamynol chez 13 sujets est restée sans effet, de même que les injections intramusculaires de 50 mg de Bémégride ou de 500 mg intramusculaire de Centrophénoxyne, qui n'ont eu aucun effet appréciable sur l'enregistrement du réflexe myotatique.

Par contre, les auteurs ont assisté à une augmentation très marquée de la réponse réflexe après injection intramusculaire de 5 mg de phényl-1-amino-2-propane dextrogyre.

2) PSYCHOLEPTIQUES ET TRANQUILLISANTS

- La chlorpromazine, injectée à la dose de 50 mg chez 5 sujets, a entraîné une dépression assez rapide du réflexe myotatique.
- Le 2028 MD injecté à 12 sujets à la dose de 10 mg par voie intramusculaire, a entraîné des résultats beaucoup plus nets : dépression rapide et parfois totale du réflexe myotatique.

3) Parmi les THYMOANALEPTIQUES, seule l'Imipramine a été utilisée chez les sujets normaux à la dose de 50 mg par voie intramusculaire. Le résultat fut une augmentation rapide et considérable du réflexe myotatique, débutant dix minutes après l'injection et se maintenant pendant cent à cent vingt minutes. Mais cet effet est apparu par la suite très inconstant, et aucune conclusion n'a pu être encore tirée.

Ces premiers résultats montrent qu'au delà d'une classification globale des drogues psychotropes, il existe des faits plus spécifiques permettant une meilleure appréciation de leur mode d'action sur le comportement moteur, et peut-être ainsi une meilleure compréhension des résultats obtenus en clinique.

B) ETUDE DE L'INFLUENCE DES DROGUES PSYCHOTROPES SUR LE COUPLE MUSCULAIRE AGONISTE-ANTAGONISTE

par la méthode électromyographique globale, chez des enfants atteints de dystrophie musculaire progressive.

1) *Appareillage* : nous avons utilisé un appareil Cardiovar, avec enregistrement à double piste, les électrodes de surfaces étant placées sur le biceps et le triceps.

Tous nos tracés ont été réalisés au cours de la flexion du bras, contre-résistance chiffrée (500 g) et jusqu'à épuisement.

La vitesse de déroulement du tracé a été de 50 mm/seconde.

L'amplification a été telle qu'un potentiel de 500 microvolts a été représenté par une onde de 10 mm.

2) Nous précisons tout de suite que tous ces enfants sont atteints de myopathie parfaitement authentifiée et que nous avons exclu toutes les observations qui auraient pu répondre à une myotonie, type maladie de Steinert. Nous voulions en effet partir de faits extrêmement nets pour que l'étude que nous envisagions soit conduite avec le maximum de sécurité. Cette étude a porté sur 11 enfants myopathes de neuf à quinze ans. Les épreuves pharmacologiques ont toujours été réalisées dans des conditions identiques à partir de tests de base, plusieurs fois répétés. Ces tests de base consistent en un enregistrement d'un couple musculaire donné. En l'occurrence, nous avons retenu le couple biceps-triceps, beaucoup plus facile à analyser lors des mouvements de flexion et lors des mouvements d'extension, soit sans résistance, soit avec une résistance chiffrée.

De plus, nous avons étudié les temps d'épuisement de la contraction musculaire en flexion, de façon à comparer les chiffres obtenus au cours des épreuves successives.

Généralement ces malades, qui sont déjà suivis depuis plus de deux ans par ces tests électromyographiques, ont déjà un dossier important, permettant d'avoir des temps d'épuisement particulièrement précis. Parallèlement aux temps d'épuisement, nous avons étudié sur le tracé la fréquence et l'amplitude obtenues.

En définitive, c'est sur plus de 150 tracés que nous pouvons nous baser à l'heure actuelle. Ces tracés ont été faits avant toute thérapeutique, au cours d'une thérapeutique donnée par voie injectable, et au cours d'une thérapeutique prolongée dans le temps.

Pour la sécurité de notre étude, nous avons également contrôlé en fin de traitement, l'aldolase et les transaminases sériques de façon à savoir si celles-ci pouvaient être favorablement ou défavorablement modifiées.

Il faut, cependant, sur ce point faire des réserves car on sait les variations considérables de ces enzymes au cours de l'évolution de la maladie, variations souvent importantes et imprévisibles qui peuvent être parfois indépendantes de l'action thérapeutique. Mais si l'on est en mesure de fournir une thérapeutique qui, dans tous les cas, n'aura pas de possibilité d'augmenter le taux de l'aldolase et des transaminases, nous pouvons déjà être certains que l'effet sur le muscle myopathe n'aura pas été nocif.

CHAPITRE IV

RESULTATS OBTENUS

Nous avons résumé dans un certain nombre de tableaux les résultats que nous avons pu obtenir chez ces malades et nous avons considéré que nous devions séparer les drogues psychotropes en trois catégories essentielles :

- 1) les psychoanaleptiques ;
- 2) les psycholeptiques et tranquillisants ;
- 3) les thymoanaleptiques ;

selon la classification fondamentale de DELAY et DENIKER.

COMMENTAIRES CONCERNANT CES RESULTATS

Il est indéniable qu'une telle étude n'a pu porter que sur un nombre restreint d'enfants, mais il faut remarquer le nombre considérable d'épreuves qu'il a fallu faire pour analyser chaque type de produit. Il est certain que l'on ne peut pas, dans un domaine aussi complexe que celui qui répond à l'innervation réciproque, tirer de conclusions formelles d'une telle étude.

Cependant, il nous semble qu'elle nous conduit à deux ordres de faits intéressants : d'une part, des faits d'ordre général et, d'autre part, certains faits caractéristiques pour chaque groupe de drogues psychotropes.

1) FAITS D'ORDRE GÉNÉRAL CONCERNANT LES DROGUES PSYCHOTROPES

Lorsque l'on étudie les drogues psychotropes et lorsqu'on se base sur l'étude électromyographique d'un couple musculaire agoniste-antagoniste, on s'aperçoit que toutes ces drogues n'ont pas une efficacité identique. Il est bien certain qu'il ne s'agit pas de dire que

dans le domaine des myopathies c'est le système gamma qui est directement en cause et à l'origine de la maladie. Bien au contraire, on est obligé d'admettre pour l'instant que c'est manifestement la maladie musculaire qui débute, puis qui entraîne secondairement des déséquilibres successifs, déséquilibres qui aboutissent peut-être à une anomalie fonctionnelle au niveau du système gamma.

Quoi qu'il en soit, on remarque que dans les trois groupes de substances que nous avons choisis, et qui répondent bien, en fait, à la réalité que nous ne devons pas oublier, il existe malgré tout dans ces catégories pour l'une ou l'autre substance, des caractéristiques particulières qui peuvent être intéressantes à retenir.

En effet, on peut considérer d'une façon globale que chaque fois qu'il existe une augmentation du déséquilibre agoniste-antagoniste, cette augmentation résulte d'une activation du système gamma, avec augmentation de l'état de tension musculaire — état de tension musculaire qui est peut-être en liaison avec un état d'alerte neuro-psy-chique.

Il est indéniable que si l'on voit le problème selon cette perspective, toute drogue qui accentue le déséquilibre doit être une drogue manifestement psycho-stimulante. Au contraire, toute drogue qui diminue cet antagonisme doit être, en pratique, une drogue particulièrement sédative.

2) PLUS SPÉCIFIQUES DE CHAQUE GROUPE DE DROGUES, quelques faits sont apparus assez caractéristiques dans le domaine de l'étude que nous avons entreprise.

I. — LES PSYCHOANALEPTIQUES

a) Les amphétamines, en particulier, provoquent un état d'épuisement rapide et accentuent considérablement le déséquilibre agoniste-antagoniste. Cet effet avait déjà été noté lors de l'étude de leur action sur le réflexe myotatique.

L'injection intramusculaire de 5 mg de phényl-1-amino-2-propanedextrogyre est suivi d'un premier effort très efficace, auquel succèdent des efforts de plus en plus limités dans le temps. La première épreuve a mobilisé toute l'énergie musculaire.

Devant ces résultats laissant présager une influence néfaste sur la dystrophie musculaire, nous n'avons pas généralisé à l'ensemble des malades étudiés.

Voici les résultats obtenus :

1) *Epreuves après Bémégride administré par voie buccale à la dose de 10 mg*

	Temps après absorption	Temps d'épuisement	Fréquences B/T *
DEC...	0	1 mn 30 s	46/35
	60 mn	1 mn 40 s	39/36
	135 mn	1 mn 30 s	46/36
	300 mn	1 mn 20 s	58/50
MAT...	0	50 s	44/36
	50 mn	2 mn 10 s	38/37
	120 mn	15 s	41/38
FAB...	0	45 s	48/43
	45 mn	1 mn 40 s	43/34
	120 mn	45 s	42/39
TREM...	0	1 mn	45/45
	45 mn	1 mn 20 s	44/47
	130 mn	30 s	43/38
GOY...	0	1 mn 45 s	37/32
	60 mn	2 mn	33/32
	120 mn	45 s	35/32

(*) B/T = fréquence/seconde du biceps ; fréquence/seconde du triceps.

Les temps d'épuisement restent sensiblement inchangés. Le dés-équilibre agoniste-antagoniste n'est pas modifié d'une façon caractéristique. L'amplitude du tracé du triceps reste très importante dans la flexion de l'avant-bras sur le bras.

2) *Epreuves après injection de 5 mg de Phényl-1-amino-2-propane dextrogyre*

	Temps après injection	Temps d'épuisement
DOR...	0 s	60 s
	10 mn	110 s
	25 mn	40 s
	35 mn	30 s
	45 mn	40 s
GOY...	0 s	105 s
	10 mn	180 s
	30 mn	80 s
	60 mn	70 s

b) Cette anomalie s'est retrouvée, quoique d'une façon moins importante cependant avec l'*Heptamynol* que nous devons ranger manifestement dans le groupe des drogues psychoanaleptiques relativement puissantes.

Voici un exemple typique où, chez le même malade, cette substance a été aussi active que le phényl-1-amino-2-propane dextrogyre.

	<i>Temps après injection</i>	<i>Temps d'épuisement</i>
GOY...	0	100 s
	15 mn	130 s
	30 mn	95 s
	60 mn	82 s

c) Par contre, nous nous sommes aperçu que deux autres drogues psycho-analeptiques choisies dans notre étude : le Phénidylate et le Bémégride, ne modifiaient pas d'une façon caractéristique le déséquilibre agoniste-antagoniste, et par conséquent, ne semblaient pas agir d'une façon fondamentale sur le système gamma.

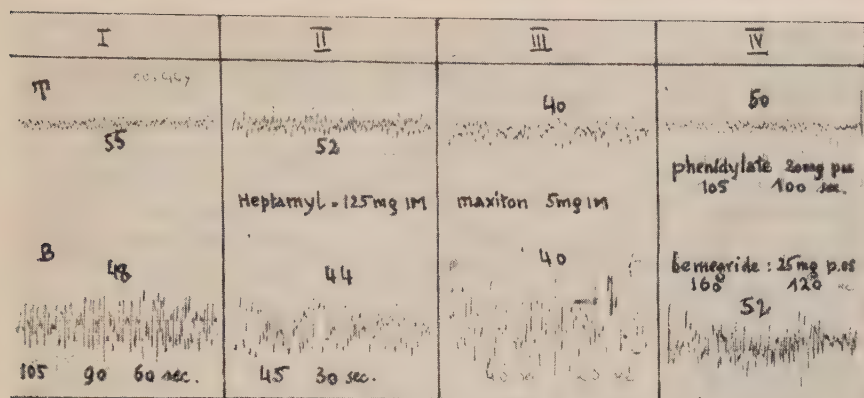
CONCLUSION

Nous avons donc déjà ainsi un groupe de drogues dont les effets à l'intérieur de ce groupe différent et qui, par cette méthode, ont pu être mieux analysées sur le plan pharmacologique et psychopharmacologique, nous conduisant ainsi peut-être à des appréciations beaucoup plus nuancées de leurs résultats cliniques, à savoir :

a) Les premières (amphétamines, Heptamynol) provoquent un état d'épuisement rapide avec une augmentation du déséquilibre.

b) Les autres (Phénidylate, Bémégride) permettent une activité plus grande et aggravent peu le déséquilibre.

Les premières seraient des psychotoniques vrais, les secondes pourraient être considérées comme des neuro-stimulants sans effet d'épuisement métabolique.



A - Psycho-analeptiques

LES PSYCHO-ANALEPTIQUES

Extraits de tracés électromyographiques concernant le malade Goy... au cours d'une flexion de l'avant-bras sur le bras, contre résistance chiffrée (500 g). Le tracé supérieur (T) est l'expression de l'activité du triceps. Le tracé inférieur exprime l'activité bicipitale.

I — Amplitude des deux muscles en l'absence de traitement :

— Fréquences B/T	48/55
— Temps d'épuisement	60 secondes

II — Après injection intramusculaire de 125 mg d'Heptamynol :

— Fréquences B/T	44/52
— Temps d'épuisement	30 secondes

III — Après injection intramusculaire de 5 mg de Phényl-1-amino-2-propane-dextrogyre :

— Fréquences B/T	40/40
— Temps d'épuisement	20 secondes

IV — Après absorption per os de 25 mg de Bémégride :

— Fréquences B/T	52/50
— Temps d'épuisement	120 secondes

II. — PSYCHOLEPTIQUES ET TRANQUILLISANTS

En ce qui concerne les psycholeptiques et les tranquillisants, nous nous apercevons là encore que se révèlent dans notre étude des différences assez sensibles, surtout lorsque nous comparons la fluorophényl-pipérazine-butyro-phénone (2028 MD) et les autres neuroleptiques connus tels que la chlorpromazine et la thioridazine.

Différentes drogues neuroleptiques dont nous verrons les résultats résumés dans les tableaux ci-dessous, ont été étudiées chez ces enfants. Cependant, devant l'état général souvent assez précaire de ces jeunes malades hospitalisés, nous nous sommes abstenus d'observer les résultats qu'auraient pu donner des produits aux effets secondaires plus dangereux, tels que la lévomépromazine, l'halopéridol, la fluphénazine ou la théopropérazine.

a) *La chlorpromazine* ne semble pas agir sur le déséquilibre agoniste-antagoniste. On ne remarque sur les tracés aucune modification de l'amplitude des réponses du couple musculaire. Les temps d'épuisement et les fréquences restent inchangés.

• *Etude électromyographique après injection intramusculaire de 25 mg de Chlorpromazine*

	Temps après injection	Temps d'épuisement	Fréquences B/T
DEC...	0	1 mn 25 s	55/43
	15 mn	1 mn	53/44
	50 mn	1 mn	50/44
	65 mn	1 mn 30 s	42/37
COS...	0	5 mn	48/39
	30 mn	4 mn 40 s	43/40
	60 mn	4 mn 45 s	42/40

b) Le méthyl-propyl-dicarbamate, le chlorhydrate de prothipendyl, le méprobamate et la chlórdiazepoxide offrent des résultats identiques, se révélant sans action sur le déséquilibre agoniste-antagoniste.

1) *Méthyl-propyl-propancdiol-dicarbamate* injecté par voie intramusculaire à la dose de 40 mg

	<i>Temps après injection</i>	<i>Temps d'épuisement</i>	<i>Fréquences B/T</i>
MAT...	0	15 s	56/58
	40 mn	10 s	47/46
	70 mn	10 s	45/45
FAB...	0	2 mn 30 s	56/54
	30 mn	2 mn	49/51
	60 mn	2 mn 20 s	53/56

Les temps d'épuisement sont constamment décroissants, quoique d'une façon minime. L'allure du tracé n'est pas modifiée.

2) *Chlorhydrate de prothipendyl* : injection de 40 mg par voie intramusculaire

	<i>Temps après injection</i>	<i>Temps d'épuisement</i>	<i>Fréquences B/T</i>
DEC...	0	1 mn 25 s	55/43
	30 mn	1 mn 30 s	63/50
	60 mn	1 mn 25 s	53/56
GOY...	0	1 mn 45 s	37/32
	30 mn	1 mn 40 s	46/36
	40 mn	1 mn 45 s	32/32
	60 mn	1 mn 35 s	36/31

Cette drogue reste sans effet tant sur l'aspect du tracé, non modifié dans sa fréquence et son amplitude, que dans les épreuves des temps d'épuisement.

3) *La Thioridazine*, bien étudiée par DELAY, PICHOT et Mlle LEMPERIÈRE, nous a montré des particularités originales

En effet, chez les malades étudiés soumis à des épreuves après absorption *per os* de 50 mg de Thioridazine, le fait étonnant que nous avons recueilli est un allongement des temps d'épuisement, sans modification du déséquilibre agoniste-antagoniste.

	<i>Temps après absorption</i>	<i>Temps d'épuisement</i>	<i>Fréquences B/T</i>
GOY...	0	2 mn 15 s	44/43
	50 mn	3 mn 30 s	47/50
	70 mn	2 mn	30/34
	210 mn	2 mn 15 s	42/46
COS...	0	7 mn	52/48
	45 mn	6 mn 30 s	54/52
	70 mn	8 mn	49/49
	180 mn	15 mn	49/46
DEC...	0	1 mn 25 s	50/48
	30 mn	1 mn	52/50
	60 mn	2 mn	50/49
	90 mn	2 mn 30 s	49/48

- 4) Il semble que dans ce groupe la seule drogue qui soit très particulièrement efficace sur le déséquilibre agoniste-antagoniste s'est révélée être : *la fluoro-phényl-pipérazine-butyro-phénone (2028 MD)*

BISSIÈRE, dans son étude systématique, a révélé que le 2028 MD intervient favorablement sur le déséquilibre agoniste-antagoniste en agissant plus spécialement sur les muscles extenseurs et les muscles antigravidiqes. Prenons pour étude le couple biceps-triceps. On s'aperçoit que lors de la contraction du biceps, il n'y a plus d'activité excessive au niveau du triceps. Tout semble se passer comme si le 2028 MD améliorait l'innervation réciproque du myopathe.

Le 2028 MD permet d'améliorer les performances musculaires en modifiant les rapports agoniste-antagoniste. Ceci d'une façon plus nette lors des phénomènes de flexion que lors des phénomènes d'extension. Ce résultat permettait l'espoir de réduire plus rapidement l'état compétitif agoniste-antagoniste.

Améliorant les rapports de ce couple agoniste-antagoniste, le 2028 MD permet une meilleure utilisation énergétique qui s'exprime plus simplement par les variations des temps d'épuisement. C'est sous l'influence de cette thérapeutique que les temps sont les plus longs. Ce résultat n'est pas dû à un apport métabolique supplémentaire, mais à l'influence d'une drogue psychotrope qui, par l'intermédiaire du système nerveux, régularise l'activité du couple agoniste-antagoniste.

Différentes épreuves ont été faites après injection intra-musculaires de 10 mg de 2028 MD.

	<i>Temps après injection</i>	<i>Temps d'épuisement</i>
FAB...	0	10 mn
	10 mn	8 mn 30 s
	40 mn	6 mn 45 s

Fait caractéristique de ce tracé électromyographique : la diminution considérable de l'amplitude du tracé du triceps lors de la flexion du biceps :

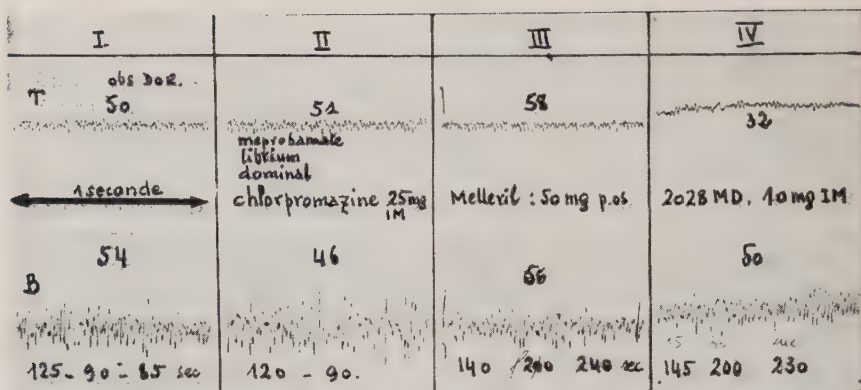
	<i>Temps après injection</i>	<i>Temps d'épuisement</i>
COS...	0	43 s
	15 mn	63 s
	30 mn	135 s
	60 mn	72 s

L'accroissement du temps d'épuisement à la trentième minute s'accompagne sur le tracé d'une forte diminution de l'activité du triceps et d'une augmentation importante de l'amplitude au niveau du biceps.

	<i>Temps après injection</i>	<i>Temps d'épuisement</i>
DOR...	0	60 s
	30 mn	135 s
	45 mn	60 s
	60 mn	55 s

L'accroissement du temps d'épuisement à la trentième minute s'accompagne également d'une baisse importante de l'activité du triceps sur le tracé électromyographique.

	<i>Temps après injection</i>	<i>Temps d'épuisement</i>
GOY...	15 mn	63 s
	30 mn	135 s
	40 mn	72 s
	240 mn	225 s



B. Neuroleptiques et tranquillisants

LES NEUROLEPTIQUES

Extraits de tracés électromyographiques recueillis chez le malade Dor... au cours d'une flexion de l'avant-bras, contre résistance chiffrée (500 g).

T = Activité du triceps — B = Activité du biceps

I — Amplitude des deux muscles avant traitement :

— Fréquences B/T 54/50
— Temps d'épuisement 85 secondes

II — Après Chlorpromazine injectée par voie intramusculaire à la dose de 25 mg :

— Fréquences B/T 46/51
— Temps d'épuisement 90 secondes

III — Après Thioridazine *per os*, 50 mg :

— Fréquences B/T 56/58
— Temps d'épuisement 240 secondes

IV — Après 2028 MD, 10 mg injectés par voie intramusculaire :

— Fréquences B/T 50/32
— Temps d'épuisement 230 secondes

On remarque ici la diminution nette de l'amplitude au niveau du triceps.

Le tracé révèle une activité minime du triceps, une activité économique du biceps avec une amplitude moindre et une fréquence plus grande.

CONCLUSION

En ce qui concerne les psycholeptiques, nous remarquons l'existence de trois groupes de drogues différentes :

— Le premier groupe, constitué par la Chlorpromazine, reste sans action sur le déséquilibre.

— Le deuxième groupe, que représente la Thioridazine, augmente les temps d'épuisement au cours des différentes épreuves, mais n'intervient pas sur le muscle antagoniste.

— Le troisième groupe enfin, constitué par le 2028 MD, diminue très nettement l'activité du muscle antagoniste, en bloquant l'activité du système gamma comme l'étude de l'action de cette drogue sur le réflexe myotatique l'avait montré.

III. — LES THYMOANALEPTIQUES

Dans ce dernier groupe enfin, nous devons avant tout retenir les effets du Niamide et surtout de l'Imipramine. Nous avons exclu divers inhibiteurs de la mono-amino-oxydase par prudence.

A) NIAMIDE

- *Epreuves après administration de 50 mg par voie buccale de Niamide*

	Temps après absorption	Temps d'épuisement	Fréquences B/T
COS...	0	5 mn	48/39
	après 7 jours	8 mn 30 s	42/41
GOS...	0	1 mn 45 s	37/32
	après 7 jours	4 mn 30 s	36/42
TREM...	0	1 mn 20 s	48/55
	après 7 jours	3 mn 20 s	52/40
FAB...	0	2 mn 30 s	56/54
	après 7 jours	3 mn 30 s	45/40

Les temps d'épuisement sont améliorés, sans modification du déséquilibre agoniste-antagoniste. Il a été difficile d'apprécier ces derniers résultats comparativement à ceux des autres épreuves pratiquées, devant l'impossibilité d'administrer le produit par voie injectable.

B) L'IMIPRAMINE

1) *Epreuves après Imipramine injectée par voie intramusculaire à la dose de 12 mg*

Chez les deux enfants suivants, un premier groupe d'épreuves a été réalisé en dehors de toute thérapeutique, afin d'éliminer les facteurs surajoutés d'émulation et de désir de performance, avant de pratiquer, dans les minutes qui suivirent ces épreuves, une injection intramusculaire d'Imipramine.

• Cos... — *Epreuves sans médicament*

	Temps d'épuisement	Fréquences B/T
Première épreuve	5 mn	48/39
Après 25 mn	3 mn	43/40
Après 55 mn	4 mn 45 s	45/42

• Cos... — *Epreuves avec Imipramine injectable*

Temps après injection	Temps d'épuisement	Fréquences B/T
0	4 mn	45/47
30 mn	6 mn	47/44
50 mn	11 mn 15 s	45/53
125 mn	15 mn	38/37
180 mn	12 mn	46/42

• Goy... — *Epreuves sans médicament*

	Temps d'épuisement	Fréquences B/T
Première épreuve	1 mn 45 s	37/32
Après 20 mn	1 mn 30 s	46/36
Après 50 mn	1 mn 45 s	32/31

• Goy... — Epreuve après Imipramine injectable

Temps après injection	Temps d'épuisement	Fréquences B/T
0	40 s	44/40
20 mn	45 s	44/40
70 mn	1 mn 45 s	44/38
125 mn	2 mn	39/36
155 mn	6 mn 30 s	38/33

• Epreuves après Imipramine injectable chez 4 enfants

	Temps après injection	Temps d'épuisement	Fréquences B/T
TREM...	0	1 mn 20 s	48/55
	30 mn	2 mn 15 s	45/50
	55 mn	2 mn 15 s	46/54
	86 mn	4 mn	58/58
FAB...	0	2 mn 30 s	48/61
	35 mn	2 mn	49/50
	45 mn	4 mn	45/57
	70 mn	4 mn 30 s	54/59
MATH...	1	15 s	56/58
	30 mn	1 mn	45/39
	40 mn	2 mn	41/40
DEC...	0	1 mn 25 s	46/46
	20 mn	3 mn	48/54
	50 mn	3 mn	49/50
	70 mn	3 mn	47/45

2) Epreuves après Imipramine administrée par voie buccale, sous forme de dragées à 25 mg

	Doses	Temps d'épuisement	Fréquences
GOY...	sans médicament	1 mn 45 s	37/32
	50 mg depuis 3 jours	8 mn	38/39
	25 mg depuis 7 jours	5 mn 30 s	37/37
COS...	sans médicament	5 mn	48/30
	50 mg depuis 3 jours	10 mn	46/50
	25 mg depuis 7 jours	8 mn 20 s	45/52
TREM...	sans médicament	1 mn 20 s	48/55
	50 mg depuis 5 jours	4 mn	52/60
	25 mg depuis 7 jours	3 mn	56/53
FAB...	sans médicament	2 mn 30 s	56/54
	50 mg depuis 5 jours	7 mn 45 s	52/58
	25 mg depuis 7 jours	6 mn	55/57

I	II	III	IV
T 55 Épuisement: 240 sec. B 52	40 Imipramine 25mg IM 30' → 360" 50' → 675" 125' → 900" 185' → 720" 56	32 Imipramine 25mg p.os x 7 jours 500 sec. 47	42 Niamide, 50mg p.os x 7 jours 300 sec. 52
C. Thymoanaleptiques: IMIPRAMINE			NIALAMIDE

LES THYMOANALEPTIQUES

Extraits de tracés électromyographiques recueillis chez le même malade, au cours d'une flexion de l'avant-bras, contre résistance chiffrée.

I — Sans thérapeutique :

— Fréquences B/T	52/55
— Temps d'épuisement	240 secondes

II — Après Imipramine injectée par voie intramusculaire à la dose de 25 mg :

— Fréquences B/T	56/40
— Temps d'épuisement	185 minutes
— Après injection	720 secondes

III — Après Imipramine administrée *per os* à la dose de 25 mg depuis 7 jours :

— Fréquences B/T	47/32
— Temps d'épuisement	500 secondes

IV — Après Niamide, 50 mg *per os* depuis 7 jours :

— Fréquences B/T	52/42
— Temps d'épuisement	300 secondes

CONCLUSION

Nous remarquons d'une manière générale qu'il existe une légère amélioration du déséquilibre agoniste-antagoniste beaucoup moins grande cependant que celle obtenue par le 2028 MD. Par contre, le fait le plus caractéristique est l'allongement des temps d'épuisement lors de chacune de nos épreuves.

Cette augmentation des temps d'épuisement est beaucoup plus marquée lorsqu'on utilise la voie injectable dans un temps donné que lorsqu'on utilise la voie buccale. Il est possible qu'il y ait là un facteur de temps d'action plus ou moins limité que nous n'avons pas réussi à préciser, mais que nous pourrions par hypothèse fixer à trois à quatre heures.

Il est d'autre part intéressant de remarquer que le traitement continu par l'Imipramine à raison de 20 mg par jour pendant quatre mois a été remarquablement supporté, a eu un effet bénéfique apparent sur le plan de la maladie neuromusculaire et, enfin, a eu un effet excellent sur le plan psychologique.

A ce sujet, nous pourrions citer le fait suivant : le professeur de la classe de ces enfants est venu signaler que depuis quelques mois les élèves étaient devenus beaucoup plus dynamiques, faisaient beaucoup plus de « bêtises », étaient enfin beaucoup plus difficiles à surveiller, parce que plus éveillés, plus enclins à participer à l'ambiance et à l'environnement. Ceci nous a paru intéressant à retenir car c'est une preuve d'un effet psychologique bénéfique qui correspond d'ailleurs à un effet sur le plan général également satisfaisant.

CHAPITRE V

COMMENTAIRES PLUS SPECIFIQUES CONCERNANT LES DYSTROPHIES MUSCULAIRES PROGRESSIVES ET L'ACTION DE L'IMIPRAMINE

Nous avons, devant les premiers résultats obtenus par l'Imipramine, été conduits à penser qu'il s'agissait peut-être d'une thérapeutique valable dans le domaine des myopathies.

En effet, nous possédions déjà une raison d'agir par ce produit, car chez ces enfants myopathes déjà très atteints physiquement, s'ajoutent des facteurs psychologiques, voire psycho-pathologiques assez particuliers.

Ces enfants sont adynamiques, ont des difficultés d'adaptation au monde extérieur, se replient sur eux-mêmes, ont une dynamique psychique ralentie et il est certain que si l'on peut améliorer ces facteurs psychologiques, on aura quelque chance d'améliorer d'une façon plus globale l'état du malade, voire l'état musculaire.

Il est connu que les émotions, les agressions les plus minimes sont des facteurs d'aggravation de la maladie myopathique. Inversement, les facteurs de détente, de satisfaction, sont des éléments favorables pour la maladie.

Agissant sur ce facteur psychique, nous étions donc enclin à penser que le rôle de l'Imipramine pouvait être valable. Mais pour ce faire, il fallait répondre à un impératif fondamental, à savoir le retentissement non défavorable de la thérapeutique employée sur la maladie musculaire.

À ce propos, on peut remarquer qu'un certain nombre de travaux ont été faits concernant l'action des différentes drogues psychotropes sur le métabolisme général et sur le métabolisme musculaire en particulier.

Nous avons retenu plus particulièrement les travaux de OPITZ * résumés dans sa dernière publication au *III^e Congrès du Collegium de Psycho-Pharmacologie de Munich* (1962). Nous remarquons dans ce rapport les faits suivants : l'auteur a étudié un nombre important de substances sur le plan de leur action sur le métabolisme et surtout sur celui du métabolisme des glucides.

On peut une fois encore retenir dans ce domaine approximativement trois groupes de drogues à l'action différente :

1) D'une part, les drogues du groupe des amphétamines et des psycho-analeptiques qui activent considérablement le métabolisme général et le métabolisme musculaire, provoquent une glycogénolyse plus rapide, donc une dépense d'énergie beaucoup plus grande. Il est certain que, dans ce cas, lorsqu'on prescrit de telles substances, il faut s'assurer des réserves énergétiques suffisantes pour répondre à la stimulation provoquée par la substance prescrite.

2) D'autre part, la chlorpromazine a une action infiniment plus complexe, qui a donné lieu d'ailleurs à des travaux extrêmement nombreux depuis dix ans, et sur lesquels il est difficile de revenir d'une façon analytique. Ce que l'on peut dire cependant, c'est qu'il est connu que la chlorpromazine est un facteur d'anabolisme avec généralement augmentation du potassium intracellulaire. Son action est dite repolarisante.

Cependant les faits ne sont pas toujours aussi simples et, par exemple, selon les doses utilisées, les résultats varient considérablement. Aux petites doses en particulier, il semble bien que la chlorpromazine ait un effet hypoglycémiant et à hautes doses, par contre, un effet hyperglycémiant.

Ces faits, évidemment, sont complexes, mais OPITZ est conduit à admettre que les neuroleptiques auraient une tendance à entraver le transport du glucose à travers la membrane cellulaire.

Ce seul point dans le domaine qui nous préoccupe d'une façon plus précise, à savoir les myopathies, est particulièrement gênant. Car déjà dans ce syndrome on s'aperçoit très souvent qu'il existe un trouble profond du métabolisme des hydrates de carbone. Au point que la fibre musculaire myopathique se comporte comme si elle n'était pas en mesure de capter le glucose, comme si elle n'était pas en mesure de le détruire par la voie de la glycogénolyse anaérobie.

(*) Nous remercions M. OPITZ de ce qu'il a bien voulu nous adresser tous les travaux qu'il a pu faire à ce sujet.

Nous avons à cet effet pratiqué systématiquement des courbes d'hyperglycémies provoquées chez nos malades myopathes et nous sommes arrivé à des résultats assez curieux, résultats qui varient suivant les types de malades donnés. C'est pour ces raisons déjà que nous avons rejeté une thérapeutique continue par les neuroleptiques, en particulier par la Chlorpromazine — indépendamment du fait que, sur le plan psychique, chez des enfants déjà hyposthéniques, ces substances n'auraient fait qu'aggraver la situation psycho-pathogène dans laquelle ils se trouvent.

Le troisième groupe, enfin, répond aux thymoanaleptiques et parmi eux avant tout à l'Imipramine. Sur le plan des recherches faites, nous avons déjà remarqué un point intéressant : chaque épreuve à l'Imipramine a été suivie d'une augmentation très importante des temps d'épuisement.

A) INFLUENCE DE L'IMIPRAMINE SUR LE METABOLISME DU GLUCOSE

Il s'est avéré, au cours de cette étude, que l'Imipramine est un produit qui a des effets métaboliques très complexes.

Car à doses très fortes, chez l'animal, il entraîne une action hyperglycémiant si nette qu'elle est même antaoniste de l'insuline.

Par contre, à doses relativement faibles il existe assez fréquemment une diminution de la glycémie. Enfin, à cette dose, l'Imipramine aurait une action antagoniste de l'action hyperglycémiant de la Noradrénaline.

Ces faits pouvaient donc être déjà retenus, car ils nous permettaient de voir qu'avec des doses minimales nous ne pouvions probablement pas obtenir d'effet néfaste sur le plan clinique.

Il s'est avéré que les tracés électromyographiques que nous avons faits à plusieurs mois d'intervalle et, en particulier après trois mois de traitement par l'Imipramine, n'ont pas révélé la moindre altération de ces tracés tant sur le plan de la fréquence et de l'amplitude — deux facteurs traduisant l'activité métabolique musculaire immédiate — que sur le plan des temps d'épuisement qui, eux, sont restés considérablement augmentés.

Cependant, il faut être prudents en la matière, car le but à rechercher dans le domaine des myopathies n'est pas d'allonger les temps d'épuisement, ce qui risque de provoquer un effondrement énergétique de la fibre musculaire, mais au contraire de chercher une meilleure recharge d'énergie au niveau du muscle.

Cette recharge énergétique, nous n'avons pas tenté de l'obtenir par l'emploi de l'Imipramine, puisque tous nos malades sont déjà traités depuis deux ans d'une façon très régulière par l'Uridine-5-triphosphate associée ou non aux vitamines E et B6, à l'Adénine-triphosphorique et au chlorure de potassium.

Nous avons seulement voulu nous rendre compte chez quelques malades déjà suivis depuis plusieurs mois par des courbes successives d'hyperglycémie provoquée, si ce traitement à l'Imipramine avait modifié d'une façon quelconque ces épreuves.

Chez 4 malades suivis depuis fort longtemps, les courbes d'hyperglycémie provoquée obtenues avant traitement par l'Imipramine et après trois mois de traitement, ne se sont pas révélées modifiées dans un sens quelconque :

Epreuves d'hyperglycémie provoquée chez 4 enfants soumis au traitement par l'Imipramine depuis trois mois :

FAB...	0,92	1,05	1,30	1,10	1,00	0,88
AMA...	0,95	1,00	1,30	1,00	0,96	0,56
GOY...	0,50	1,35	1,75	1,60	1,30	0,90
DEC...	0,90	1,65	1,60	1,50	1,20	1,05

Ces faits ont été encourageants car nous avons ainsi la certitude qu'une telle thérapeutique ne pouvait pas être défavorable chez de tels malades.

Il faut remarquer que la dose d'Imipramine utilisée couramment chez ces enfants est relativement importante (20 mg par jour). Cependant, nous avons établi une posologie prudente, puisque OPITZ avait signalé des hyperglycémies importantes sous l'influence de doses massives d'Imipramine. Il n'en a rien été dans le cas précis, ce qui nous permet de penser que le produit peut être facilement prescrit chez de tels malades, avec les précautions habituelles lors de l'emploi de cette thérapeutique.

B) INFLUENCE DE L'IMIPRAMINE
SUR LES VARIATIONS DES TAUX DE L'ALDOLASE
ET DES TRANSAMINASES SÉRIQUES
(S.G.O.T., S.G.P.T.)

Le deuxième point important pour nous a été de savoir si ce traitement par l'Imipramine pouvait influencer, dangereusement ou non, sur l'aldolase et les transaminases.

Tous les malades qui sont suivis depuis plusieurs mois subissent des dosages systématiques de l'aldolase et des transaminases dans le but de contrôler le traitement poursuivi sur le plan métabolique par l'Uridine-5-triphosphate.

Tous les malades qui ont été traités par l'Imipramine ont subi des dosages répétés qui ont conduit aux résultats suivants :

1) Dosages de l'aldolase sérique

Malades traités	Avant traitement	Après traitement
TREM...	15,8	10,1
GOY...	38,5	15,8
DEC...	65,6	10,5
FAB...	38,5	11,3
COS... RIC...	60,7	39,9
MAT...	12,8	12,1
MOR...	22,7	8,5
CHAR...	30	23,9
AMA...	20,2	22,3
FOU...	77	34,8

2) Dosages des transaminases sériques

Malades traités	SGOT		SGPT	
	Avant traitement	Après traitement	Avant traitement	Après traitement
TREM...	40	24	22,5	23,5
GOY...	42	36	52	38
DEC...	75,2	30	80	41,6
FAB...	82	41	78	43
COS... RIC...	55	44	90	48,5
MAT...	82	34,4	86	36,6
MOR...	23,8	28,4	20	12,5
CHA...	31,4	29,2	25,4	18,5
AMA...	36,8	38	30,9	24,5
FOU...	92	28,2	42	37,6

Nous voyons que sous l'influence de cette thérapeutique, il n'y a pas eu d'augmentation de l'aldolase et des transaminases.

Les transaminases sont toutes redevenues pratiquement normales.

Les aldolases restent encore modifiées, mais dans l'ensemble, les résultats sont très encourageants et ce point mérite d'être retenu.

CONCLUSIONS

I. — Nous avons pensé que les drogues psychotropes pouvaient agir sur certains systèmes neuro-physiologiques, et en particulier sur le système gamma.

L'étude du réflexe myotatique se heurte malheureusement à des difficultés assez grandes. et afin de savoir comment nous pourrions envisager l'action des drogues psychotropes dans ce domaine, nous avons choisi un groupe d'enfants myopathes qui présentent la caractéristique fondamentale d'une anomalie de l'innervation réciproque au niveau d'un couple musculaire agoniste-antagoniste donné.

II. — La méthode des contrôles est relativement facile puisqu'il suffit de faire un enregistrement couplé agoniste-antagoniste avec des électrodes de surface. On recueille ainsi un tracé dont on peut analyser facilement l'amplitude, la fréquence et les temps d'épuisement signalés.

Il s'avère que, chez les myopathes, ce déséquilibre agoniste-antagoniste est manifeste, puisque aussi bien lors d'un mouvement d'extension que lors d'un mouvement de flexion, les muscles travaillent toujours en même temps et d'une façon parfois excessive.

Toute substance capable de rétablir ce déséquilibre pourrait être considérée comme une drogue agissant d'une façon plus ou moins directe sur les mécanismes neuro-physiologiques de l'innervation réciproque et plus spécialement sur le système gamma.

Par ailleurs, cette méthode d'approche des drogues psychotropes nous permettait de savoir si certaines substances psychotropes ne pouvaient pas être utilisables chez tous les enfants myopathes, afin d'agir sur le plan psychologique et sur le plan de leur métabolisme neuro-musculaire.

III. — Les études ont porté sur certaines substances psycho-analeptiques, psycholeptiques et tranquillisantes, thymoanaleptiques, et les résultats obtenus ont pu être chiffrés de façon satisfaisante.

Il nous a semble que, dans le domaine des drogues étudiées, certaines ont une action excitatrice sur le système gamma telles que les amphétamines. D'autres ont une action dépressive majeure sur le système gamma, telle la fluoro-phényl-pipérazine-butyrophénone.

D'autres, enfin, comme la Chlorpromazine, restent sans effet apparent sur ce système, alors que la Thioridazine paraît avoir une action nette, non pas tellement sur l'innervation réciproque elle-même, mais sur les possibilités énergétiques musculaires.

IV. — Deux thymoanaleptiques enfin ont été étudiés :

— Le Niamide ayant une action inhibitrice légère sur le système gamma, analogue à celle de la Thioridazine.

— L'Imipramine, enfin, a retenu notre attention, parce qu'en dehors des constatations faites quant à son influence possible sur le système d'innervation réciproque, elle a apporté des faits nouveaux sur le plan de la thérapeutique des myopathies. Faits qui doivent encore dans l'avenir être confrontés et multipliés, mais qui déjà nous apportent des notions intéressantes.

D'une part, l'Imipramine n'a pas modifié, semble-t-il, d'une façon sensible l'activité du système gamma. Elle n'a pas en particulier aggravé le déséquilibre agoniste-antagoniste qui existe chez ces myopathes.

D'autre part, l'Imipramine a conduit à un fait particulièrement curieux et imprévu au départ, consistant en l'allongement considérable des temps d'épuisement, allongement de ces temps d'épuisement qui s'accompagne d'amélioration de la fréquence et de l'amplitude du tracé.

Enfin ce traitement, parfaitement supporté par les malades, s'est révélé ne pas modifier le métabolisme glucidique (épreuves d'hyperglycémie provoquée) ni modifier d'une façon défavorable le taux d'aldolase et des transaminases sériques. A ce sujet, en effet, chez 10 malades, nous nous sommes aperçu que ce taux était même revenu à des chiffres beaucoup plus bas qu'antérieurement.

L'enregistrement électromyographique d'un couple musculaire agoniste-antagoniste paraît donc intéressant pour faire une analyse plus particulière de l'action des drogues psychotropes.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
DELAY

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- BAKER (R.W.R.). — Serum aldolase and the diagnosis of myopathy. (*Brain*, 1957, 80, 557-570.)
- BECKMANN (R.). — Problèmes métaboliques et résultats thérapeutiques dans les myopathies primitives, en particulier la dystrophie musculaire progressive d'Erb. (*Die Medizinische V.*, décembre 1956, n° 50 et 52.)
- BERGAMIN (L.) et SCHIFFER (D.) (Turin). — Récents acquisitions sur le thème de la physio-pathologie du tonus musculaire. (*Acta Neurologica*, 16^e année, septembre 1961, n° 5, 504-561.)
- BERT, EWINGELSTEIN, RIGAL et coll. — Etudes des modifications du temps de latence du réflexe monosynaptique sous l'influence de certaines drogues psychotropes. (*Revue de Neurologie*, 1961.)
- BISSIÈRE (H.). — Contribution à l'étude des myopathies. Problèmes biologiques, électromyographiques et thérapeutiques. (*Thèse*, Lyon, décembre 1961.)
- BOSANQUET (F.D.), DANIEL (P.H.) and PARRY (H.B.) (Londres). — Myopathy: the pathological changes in intrinsic disease of muscles in structures and function of muscle. (*Pharmacology and Disease*, Edited by G.H. Bourne, Academic Press, 1960, vol. III, pp. 321-354.)
- BRÉANT (P.). — Applications cliniques du dosage de la transaminase. (*La Vie Médicale*, juin 1959, 40.)
- BRETON (A.), GAUDIER (B.), TRAISNEL (M.) et PONTE (C.). — Aldolases et transaminases dans les myopathies. (*Presse Médicale*, 1959, 67, n° 61, pp. 3229-3231.)
- CALVET (J.), LEFEBVRE (J.) et SCHERRER (J.). — Comportement de l'unité motrice au cours de contractions musculaires intenses et prolongées dans les atrophies neurogènes. (*Revue Neurologique*, 1954, 90, 288-291.)
- CHARBONNEL (A.) et LITOUX (P.) (Nantes). — Les syndromes myopathiques de l'adulte. (*Journal de Médecine de Nantes*, 1961, n° 4, 1, pp. 243-260.)
- COERS (C.) (Bruxelles). — Innervation motrice terminale en pathologie humaine. Essai de systématisation et d'interprétation des aspects histologiques. (*Rapport de Neurologie, Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française*, LX^e session, Anvers, Masson, juillet 1962.)

- COIRAULT (R.) (Paris). — Les substances de réveil. (*Journal International d'Agres-sologie*, 1960, 2, p. 101.)
- La contraction musculaire. (*Revue Internationale des Services de Santé des Armées de Terre, de Mer et de l'Air*, 31^e année, septembre 1958, n^{os} spéciaux 9 et 10, pp. 416-429.)
- Utilisation des examens paracliniques dans les essais humains des psycho-tropes. (*Société de Psycho-pharmacologie de Langue Française*, janvier 1961 ; in *L'Encéphale*, n^o 768.)
- Données actuelles sur le traitement des myopathies. (*Entretiens de Bichat*, 1961, 5, X, in *Thérapeutique médicale*.)
- COIRAULT (R.), RIGAL (J.) et CAUSTIER (Mlle M.). — Action des drogues psycho-tropes sur le système gamma. Constatations neuro-physiologiques et cli-niques. (*III^e Congrès International de Neuro-Psycho-Pharmacologie*, Munich, 25 septembre 1962.)
- DAUMEZON (G.), AUDISIO (M.), CONTE (C.), HUGUET (P.). — Notes sur l'essai à l'admission du fluoro-métoxy-pipérazine-butyrophénone (2028 MD). (*Annales Médico-Psychologiques*, mars 1960, 118, t. I, n^o 5, 539-541.)
- DELAY (J.), DENIKER (P.), LEYRIE (J.) et DONNET (J.L.). — Le 2028 MD est un neuroleptique d'action complexe. (*Annales Médico-Psychologiques*, novem-bre 1960, n^o 4.)
- DELAY (J.), DENIKER (P.), ROBERT (R.), BEEK, BARANDE et EURIEULT. — Syn-dromes neuroleptiques expérimentaux et thérapeutique psychiatrique. (*Presse Médicale*, 1959, 67, 123.)
- DELAY (J.), PICHOT, LEMPERIÈRE (Mlle) et ELISSALDE. — Essai clinique d'un nouveau neuroleptique : la thioridazine. (*Annales Médico-Psychologiques*, 1959, 1171, 724.)
- DREYFUS (J.C.), SCHAPIRA (F.) et SCHAPIRA (G.). — Aldolase sérique. (*Semaine des Hôpitaux*, Pathologie et Biologie, 1958, 6, 956-959.)
- DROUET (J.). — Le réflexe myotatique. (*Revue d'Agresologie*, supplément au t. II, 1961, n^o 4, leçon n^o XVII.)
- ECCLES (J.C.). — Tonic and phasic motoneurons and the gamma. 100 P. (*I^{er} Congrès International Sc. Neurologiques*, Bruxelles, 1957, I, rapport 81.)
- FARDEAU (M.) (Paris). — Etude de la jonction neuro-musculaire en pathologie. Corrélation anatomo-clinique. (*Rapport de Neurologie. Congrès de Psy-chiatrie et de Neurologie de Langue Française*, LX^e session, Anvers, Masson, juillet 1962.)
- GLEES (P.). — Morphologie et physiologie du système nerveux. Trad. française par R.A. Chatagnon et E.M. Castagnol. (Paris, G. Doin éd., 1960.)
- GOLARZ (M.N.), BOURNE (G.H.) et RICHARDSON (H.D.). — Histochemical studies on human muscular dystrophy. (*J. Histochemical and Cytochemical*, 1961, 9, 132-140 ; — *Chem. Abst.*, 1961, 55, 10, 661.)

- HUMBERT (R.). — Recherches récentes sur l'électromyographie de la contraction musculaire provoquée chez l'homme. (*Actualité Neuro-Physiologique*, Masson, 1959, 1 vol., p. 203.)
- LABADIE (P.). — La néoglycogénèse. (*Revue du Praticien*, novembre 1957, II, t. 7, n° 29, 3239-3244.)
- LAPLANE (P.). — Données récentes sur les myopathies. (*Presse Médicale*, 6 et 13 octobre 1962, 70, n°s 42 et 43, pp. 1929-1931 et 1999-2000.)
- LITOUX (P.). — Les syndromes myopathiques de l'adulte. (*Thèse*, Nantes, 1960.)
- MAMO (G.H.). — Conceptions actuelles sur le mouvement volontaire et son contrôle central. (*Presse Médicale*, 3 février 1962, 70, n° 6, 267-270.)
- MOLLIÈRE (M.). — Contribution à l'étude des formes clinico-génétiques des myodystrophies (myopathie de Landouzy-Déjérine à propos d'une famille). (*Thèse*, Lyon, 1962.)
- MARINESCO. — Myopathies primitives progressives. (*Traité de Médecine P. Brouardel*, 1902, t. 10, p. 709.)
- MAZINGANT (F.). — Uridine-5-triphosphate (U.T.P.) et le traitement des atrophies musculaires. Son influence sur le métabolisme général. (*Thèse*, Paris, juin 1960.)
- MOSINGER (M.) et BISSCHOP (G.) (Marseille). — Electromyogramme normal. Influence neuro-végétative et métabolique. (*Symposium d'Electromyographie*, Charleroi, 28 octobre 1961 ; — in *Bulletin Sté Clinique de l'Hôpital Civil de Charleroi*, 9 à 20.)
- NACHMANSOHN (D.). — Etudes sur la conduction de l'influx nerveux au niveau moléculaire. (*Bulletin Sté de Chimie et de Biologie*, 1957, t. 39, n° 9-10, pp. 1021-1036.)
- OPITZ. — Wirkungen psychotroper Substanzen auf den Stoffwechsel. (*Arzneimittel Forschung Drug Research*, 1962, 12, 333-340, 525-531, 618-626.)
- PAILLARD (J.). — Réflexes et régulations d'origine proprioceptive chez l'homme. (Paris, Librairie Arnette, 1955.)
- Organisation fonctionnelle de la moelle. (*Actualités Neuro-Physiologiques*, Paris, Masson, 1959, 107-123.)
- PAILLARD et coll. — Recherche d'une méthode d'approche de l'action neurophysiologique de diverses drogues psychotropes chez l'homme. (*Revue Neurologique*, 1961, t. 104, n° 3, 227-228.)
- PARIENTE (M.), MADRE (J.C.) et KIPMAN (S.D.). — L'utilisation du 2028 MD dans les états d'agitation. (*Annales Médico-Psychologiques*, décembre 1960, 118, t. 2, n° 5.)
- PAULIAN (D.). — Les myopathies primitives progressives. (Paris, Maloine, 1938.)

- PERLSTEIN (M.A.), GIBBS (F.A.), GIBBS (E.L.) and STEIN (M.D.). — Electroencephalogram and myopathy. (*J.A.M.A.*, juillet 1960, vol. 173, n° 12, p. 1329.)
- ROBERT (M.), DOWBEN (M.D.) (Chicago). — Diagnosis and treatment of muscle diseases. (*Archives of International Medicine*, mars 1961, vol. 107, pp. 430-446.)
- ROSSI (E.), RICHTERICH (R.) et AEBI (Berne). — Détection des hétérozygotes dans la dystrophie musculaire progressive. (*Bulletin et Mémoire de la Sté Médicale des Hôpitaux de Paris*, 113^e année, 1962, n° 1, 54-57.)
- RONALD, AMENSON (Londres). — Chemical aspect of some disease of muscle in structure and function of muscle. (*Pharmacology and Disease*, Edited by G.H. Bourne, Academic Press, 1960, vol. III, pp. 364-392.)
- ROUIF (J.). — A.N.P. 235. (*Thèse*, Paris, 1959.)
- SCHAPIRA (F.). — Dosage des aldolases sériques. (*Rev. Fr. Clin. Biol.*, 1960, 5, 501-502.)
- SCHULLER (E.). — Traitement de la contracture pyramidale. Les myorésolutifs. (*Vie Médicale*, juin 1959, 40-51 et 136-140.)
- THIÉBAULT (F.). — Introduction à l'apport de l'électromyographie. L'étude des troubles moteurs d'origine centrale. (*Presse Médicale*, 3 juin 1961, 69, n° 27, p. 1205.)
- THOMPSON (R.A.) and VIGNOS (P.J.). — Serum aldolase in muscle disease. (*Arch. and Med.*, avril 1959, vol. 103, n° 4, p. 551.)
- WROBLEWSKI (F.). — Les déshydrogénases lactiques. Dosages et unités. (*Annales Ny. Acad. Sc.*, 1958, 75, 322.)

